

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 10 月 23 日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/086405 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/50, (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/04762
- (22) 国際出願日: 2003 年 4 月 15 日 (15.04.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 60/372,416 2002 年 4 月 16 日 (16.04.2002) US
- (71) 出願人: 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 高野 仁一郎 (TAKANO, Niichiro); 〒416-0921 静岡県富士市水戸島 1-5-1-3 0 2 Shizuoka (JP). 川島 弘行 (KAWASHIMA, Hiroyuki); 〒417-0014 静岡県富士市鈴川西町 1-1 7-9 Shizuoka (JP). 篠田 泰雄 (SHINODA, Yasuo); 〒420-0867 静岡県静岡市馬場町 7 4 Shizuoka (JP). 稲木 敏男 (INAGI, Toshio); 〒411-0038 静岡県三島市西若町 6-1 0-2 0 3 Shizuoka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID DISPERSION COMPOSITION

(54) 発明の名称: 固体分散体組成物

(57) Abstract: A solid dispersion composition characterized by containing 2-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-2H-pyridazin-3-one, hydroxypropyl methyl cellulose, and polyoxyethylene polyoxypropylene glycol. The solid dispersion composition highly dissolves in water, and a concentration of the 2-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-2H-pyridazin-3-one which has dissolved is maintained for a certain time. Thus, the compound has improved absorbability in blood.

(57) 要約: 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを含有することを特徴とする固体分散体組成物。本発明の固体分散体組成物は、水への溶出性が優れ、溶出した 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの濃度も一定時間維持され血中への吸収性も改善される。

WO 03/086405 A1

明 細 書

固体分散体組成物

技術分野

本発明は、溶出性及び溶出安定性の優れた 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン（以下、「化合物 1」という）含有固体分散体組成物に関する。

背景技術

化合物 1 は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患の予防治療薬、特に関節リウマチの治療薬として有用であることが知られている（特開 2000-198776）。

本発明者は、当該化合物 1 を経口投与用医薬組成物として利用すべく検討してきた。しかし、この化合物 1 は、極めて水に溶解難く、組成物からの溶出性が悪く、十分な薬効が得られないことが判明した。

難水溶性薬物含有組成物から当該薬物の水への溶出性を改善する手段としては、一般に当該薬物を微細化する方法、誘導体に変換する方法が知られている。しかし、化合物 1 の場合、微細化しても溶出性が改善されず、誘導体に変換すると薬効が変化し好ましくないことが判明した。

従って、本発明の目的は、化合物 1 の組成物からの溶出性を高め、かつ溶出した化合物 1 の濃度も維持され溶出安定性にも優れた化合物 1 含有医薬組成物を提供することにある。

発明の開示

本発明者は、化合物 1 と種々の成分とを組み合わせる組成物を調製し、その組成

物からの化合物 1 の溶出性を検討したところ、化合物 1 にヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを組み合わせることで固体分散体組成物とすれば、化合物 1 の溶出性が顕著に向上し、さらに溶出後の化合物 1 の濃度も維持され、経口投与用医薬として有用な組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、化合物 1、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを含有することを特徴とする固体分散体組成物を提供するものである。

また、本発明は、化合物 1、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールからなる固体分散体組成物と薬理的に許容される成分を含有することを特徴とする易溶出性医薬組成物を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明において使用する化合物 1、すなわち 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンは、例えば、特開 2000-198776 に記載の方法で製造される。

本発明の固体分散体組成物中に化合物 1 は 0.1～35 重量%、さらに 1～30 重量%、特に 5～25 重量%含有するのが好ましい。

本発明において使用するヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、メトキシ基含有率が 19～30 重量%、好ましくは 28～30 重量%であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース含有率が 4～12 重量%、好ましくは 7～12 重量%であり、かつ粘度が 2.5～7 mm²/s (20℃) のものが最も好ましい。ここで、粘度は、試料 2 g を水 98 mL に溶解した水溶液を、日本薬局方の粘度測定法第一法（毛細管粘度計法）により、20℃で測定した値をいう。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、具体的には、メトローズ90SH、メトローズ65SH、メトローズ60SH、TC-5E、TC-5R、TC-5S、（信越化学工業製）、メトセルK、メトセルF、メトセルE（ダウ・ケミカル製）、マーポローズ（松本油脂製薬製）が市販されている。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、化合物1、1重量部に対して、2～15重量部、特に3～10重量部含有するのが好ましい。

本発明において使用するポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールのエチレンオキサイドの平均重合度は、3～200、さらに54～196、特に105～160であるのが好ましく、プロピレンオキサイドの平均重合度は、5～70、さらに5～40、特に5～30であるのが好ましい。

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、具体的には、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（120）ポリオキシプロピレン（40）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール、ポリオキシエチレン（200）ポリオキシプロピレン（70）グリコール、ポリオキシエチレン（3）ポリオキシプロピレン（17）グリコール、ポリオキシエチレン（42）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（54）ポリオキシプロピレン（39）グリコールなどが挙げられ、PEP101（フロイント産業製）、アデカプルロニックF-87、アデカプルロニックL-44、アデカプルロニックF68、アデカプルロニックL-31（旭電化工業製）、ユニループ、ユニループ40DP-40B、ユニループ70DP-950B、プロノン（日本油脂製）などが市販されている。かっこ内は平均重合度を示す。

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールは、化合物1、1重量部に対して0.01～3重量部、特に0.1～1重量部含有するのが好ましい。

これら 3 成分の固体分散体組成物を製造するには、例えば、3 成分を溶剤中に溶解した後、下記に示した方法により溶剤を除去する方法が好ましい。

溶剤としては、これら 3 成分の溶解能力の点でメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、ジクロロメタンなどの有機溶媒、それらの混合物またはそれらと水の混合物などが挙げられる。

溶剤の除去は、該溶剤を除去できれば特に制限はなく、例えば、減圧留去、スプレードライヤー又は流動層造粒機若しくは転動造粒機などの機械で核粒子（乳糖、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム等）に噴霧するなどの方法が挙げられる。

本発明の固体分散体組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを含有していれば、他の成分と一緒に含有して製造しても本発明の効果は維持される。

固体分散体組成物は、溶出性の点で、平均粒径が $1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、さらに $2 \sim 800 \mu\text{m}$ 、特に $10 \sim 600 \mu\text{m}$ であるのが好ましい。この平均粒径は、レーザー光散乱回折法で測定した値をいう。

本発明の易溶出性医薬組成物は、化合物 1、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを、予め固体分散体組成物とした後、これをそのまま易溶出性医薬組成物として用いるか、あるいは薬理的に許容される成分と混合して種々の形態の易溶出性医薬組成物として用いることもできる。本発明の場合、溶出性の点で後者の形態が特に好ましい。

薬理的に許容される成分としては、乳糖、結晶セルロース、白糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウムなどの賦形剤；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、プルランなどの結合剤；クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤；タール色素、三二酸化鉄などの着色

剤；ステビア、アスパルテーム、香料などの矯味剤などが挙げられる。

本発明の易溶出性医薬組成物は、固形の形態であれば限定されるものではない。例えば、服用しやすい形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤などが挙げられる。

実施例

本発明を、実施例及び比較例により、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

化合物 1、150 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトキシ基 29 重量%、ヒドロキシプロポキシ基 10 重量%）（信越化学工業製：TC-5R）450 g、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール（フロイント産業製：PEP101）30 g をエタノール／アセトン／水混合液（混合体積比率：9／10／1）24 L に添加し、攪拌しながら 50℃ に加温して溶解した。この溶液を流動層造粒機にて乳糖 300 g に噴霧し固体分散体顆粒を得た。

平均粒径 327 μm （レーザー光散乱回折式粒度分布測定装置：ベックマン・コールター（株）、LS230、以下同様。）

実施例 2

実施例 1 のポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール（フロイント産業製：PEP101）を、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（旭電化工業製：アデカプルロニック F68）に代えて、同方法で平均粒径 386 μm の固体分散体顆粒を得た。

比較例 1

化合物 1、15 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例 1 と同じもの）45 g、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコ

ール（実施例1と同じもの）3 gを乳鉢にて混合し粉末を得た。

比較例 2

化合物1、15 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例1と同じもの）45 gをエタノール／アセトン／水混合液（混合体積比率：9／10／1）2400 mLに添加し、攪拌しながら50℃に加温して溶解した。この溶液をスプレードライヤーにて噴霧乾燥し、固体分散体粉末を得た。

平均粒径 21 μm

比較例 3

化合物1、15 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例1と同じもの）45 g、モノステアリン酸グリセリン（日光ケミカルズ製：ニッコールMGS-B）1.5 g、及びステアリン酸ポリオキシシル40（日光ケミカルズ製：ニッコールMYS-40）3 gをエタノール／アセトン／水混合液（混合体積比率：9／10／1）2400 mLに添加し、攪拌しながら50℃に加温して溶解した。この溶液をスプレードライヤーにて噴霧乾燥し、固体分散体粉末を得た。

平均粒径 18 μm

比較例 4

化合物1、15 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例1と同じもの）45 g、ポリソルベート80（日光ケミカルズ製：ニッコールTO-10M）7.5 gをエタノール／アセトン／水混合液（混合体積比率：9／10／1）2400 mLに添加し、攪拌しながら50℃に加温して溶解した。この溶液をスプレードライヤーにて噴霧乾燥し、固体分散体粉末を得た。

平均粒径 26 μm

試験例 1 溶出試験

製造した実施例1～2、比較例1～4の組成物の溶出性及び溶出安定性の確認を次法に従って行った。

溶出試験（日局一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法））

化合物1、10mg含有する固体分散体を水900mL中に投入し、温度37±1℃、パドル回転数50r/minの条件で試験し、5、30、60、120分後の化合物1の濃度を測定した。各時間に採取した試料溶液は細孔径0.45μmのセルロースアセテート製メンブランフィルター（東洋濾紙製DISMIC-25cs）にて濾過し、逆相系カラム（ジーエルサイエンス製：Inertsil ODS-2）を用いた高性能液体クロマトグラフ法により測定した。結果を表1に示す。

表1

(% : W/V)

攪拌時間 (分)	実施例		比較例			
	1	2	1	2	3	4
5	28.8	27.7	0.0	0.6	20.8	32.7
30	34.1	34.9	0.0	1.0	21.6	27.4
60	28.1	34.5	0.0	0.5	10.6	16.6
120	20.0	23.7	0.0	0.0	1.3	1.6

化合物1、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを単に混合した比較例1やポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを配合せず、化合物1及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのみを配合して固体分散体組成物として製造した比較例2では化合物1がほとんど水へ溶解せず、また、他種の界面活性剤を配合して製造した固体分散体組成物の比較例3、4では、化合物1は最初は水へ溶解はするが、その後経時的に濃度が著しく低下した。反面、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを配合して固体分散体組成物として製造した実施例1又は2は、化合物1の水への溶出性もあり、かつ、経時的に一定の濃度が維持され溶出安定性にも優れていた。

実施例3

実施例1で製造した固体分散体顆粒62g、乳糖160g、カルメロースカル

シウム 3.6 g 及び軽質無水ケイ酸 2 g を混合し、打錠機で打錠し、0.26 g/個の直径 8.5 mm の錠剤を得た。

得られた錠剤は実施例 1 の固体分散体顆粒と同様な溶出性を示した。

産業上の利用可能性

本発明の固体分散体組成物は、水への溶出性が優れ、溶出した 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの濃度も一定時間維持され溶出安定性にも優れている。

請求の範囲

1. 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを含有することを特徴とする固体分散体組成物。

2. 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールからなる固体分散体組成物と薬理学的に許容される成分を含有することを特徴とする易溶出性医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/50, 47/32, 47/38, A61P9/00, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/50, 47/32, 47/38, A61P9/00, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1043317 A1 (Kowa Co., Ltd.), 11 October, 2000 (11.10.00), Full text & WO 99/25697 A1 & JP 2000-198776 A	1, 2
A	EP 852140 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 08 July, 1998 (08.07.98), Full text & WO 97/06781 A1	1, 2
A	WO 01/025198 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 12 April, 2001 (12.04.01), Full text & EP 1219604 A1	1, 2



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June, 2003 (23.06.03).

Date of mailing of the international search report

08 July, 2003 (08.07.03)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/19239 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 June, 1996 (27.06.96), Full text & AU 9643141 A1	1, 2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/50, 47/32, 47/38, A61P9/00, 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/50, 47/32, 47/38, A61P9/00, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2003

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1043317 A1 (Kowa Co., Ltd.) 2000. 10. 11 全文 & WO 99/25697 A1 & JP 2000-198776 A	1, 2
A	EP 852140 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.) 1998. 07. 08 全文 & WO 97/06781 A1	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 06. 03

国際調査報告の発送日

08.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/025198 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha) 2001. 04. 12 全文 & EP 1219604 A1	1, 2
A	WO 96/19239 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 1996. 06. 27 全文 & AU 9643141 A1	1, 2